

氏名	松村 英祥
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第 1247 号
学位授与の日付	平成 26 年 1 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 4 号に該当

**学位申請論文タイトル及び掲載誌**

Placental transfer of intravenous nicardipine and disposition into breast milk during the control of hypertension in women with pre-eclampsia

妊娠高血圧症候群の妊婦に対する Nicardipine 点滴使用における胎盤や授乳移行に関する研究

Hypertension in Pregnancy 2013 年 9 月 14 日受理

学位審査委員（主査）教授 鈴木 洋通

（副査）教授 亀井 良政、教授 側島 久典、教授 丸山 敬

## 論文内容の要旨

### 【はじめに】

妊娠高血圧症候群（PIH）患者の高血圧に対して降圧薬治療が行われているが、重症 PIH 患者に対して静脈内投与が可能なカルシウム拮抗薬は、我が国では nicardipine のみである。これまで、カルシウム拮抗薬では、nifedipine の母乳中への移行に関する報告は多数あり、授乳に関する安全性が確認されているが、nicardipine に関する報告は、わずかに 1 編しかなく、国内における報告はない。

本研究では母体に nicardipine が投与された際の経胎盤性胎児移行および母乳移行がどの程度起こるのか明らかにするため、PIH 患者に nicardipine を静脈内投与したときの血漿、臍帯血より分離して得られた血漿（以下臍帯血漿）および乳汁中の nicardipine 濃度を測定し、nicardipine の移行について検討した。

### 【方法】

2011 年 6 月 29 日から 2012 年 10 月 1 日に埼玉医科大学総合医療センターで重症妊娠高血圧症候群と診断され入院管理となった妊婦を対象とした。埼玉医科大学およびアステラス製薬株式会社の倫理委員会の承認を得て行われる研究であること説明し、同意が得られた 18 症例を対象とした。重症妊娠高血圧症候群の定義は、妊娠 20 週以降に収縮期血圧が 160mmHg 超、且つ/または拡張期血圧が 110mmHg 超で病的蛋白尿が 24 時間定量法で 300mg/日超と定義した。nicardipine 持続点滴開始基準は、上記血圧未満にコントロールできない場合とし、開始時投与量を 0.5mg/hr とし、効果が十分でない場合は 0.5mg/hr ずつ増量し最大量 80mg/day までとした。nicardipine 点滴中の分娩時の母体静脈血(MPd)と臍帯動脈血(UA)、臍帯静脈血(UV)および産褥期母体静脈血(MPp)とその時点の乳汁(BrM)とを採取し、血漿及び乳汁中の nicardipine の濃度をアステラス製薬株式会社研究本部代謝研究所で液体クロマトグラフタンデム質量分析法により測定した。検討項目は母

体および新生児の予後、母体のニカルジピン使用開始前と分娩直前のバイタルサインや血液検査の比較、分娩時と産褥期の母体血漿や臍帯血および乳汁中のニカルジピン濃度の相関、分娩時と産褥期の nicardipine クリアランス、nicardipine の母乳移行度についておこなった。

## 【結果】

### ① 母体背景および母体の予後、nicardipine 使用による影響

- ・ 平均年齢は 35 歳 (25~42), 初産 9 例 (50%), 単胎 15 例 (82.4%) および双胎 3 例 (17.6%)
- ・ 入院時期は平均妊娠 31 週 3 日, nicardipine 投与開始週数は平均 32 週 3 日, 投与期間は分娩まで  $11.9 \pm 10.5$  日 (1~70 日)、産後は  $4.6 \pm 1.6$  日
- ・ 全例が帝王切開で分娩となり平均分娩週数 34 週 4 日, 胎児適応が 4 例 (22%), 母体適応は 14 例 (78%)
- ・ 母体合併症として HELLP 症候群 3 例 (17.6%), 常位胎盤早期剥離 1 例 (5.6%)
- ・ nicardipine 使用により収縮期血圧および拡張期血圧は使用前後で有意差を認めたがそれ以外の検討項目では有意差認めなかった。

### ② 新生児予後

- ・ 平均出生体重は 1676g (870~2344g) であり、NICU 入院は 14 例 (67%)
- ・ 出生時 Apgar score 7 点未満 (1 分/5 分) の症例は無く, 平均臍帯動脈血 pH  $7.31 (7.12 \sim 7.38)$  であった。
- ・ 短期予後は良好で、周産期死亡は認めなかった。

### ③ 分娩時および産褥期のニカルジピン濃度

- ・ 分娩時の nicardipine 点滴投与量は  $0.39 (0.23 \pm 0.31)$  mg/kg/day でその際の平均血漿濃度は母体血漿 (MPd)  $34.35 (34.80 \pm 16.15)$  ng/mL、臍帯動脈 (UA)  $3.81 (3.79 \pm 1.99)$  ng/mL、臍帯静脈 (UV)  $4.79 (3.73 \pm 1.59)$  ng/mL であった。
- ・ nicardipine の母体投与量と母体血漿濃度, 母体血漿濃度と臍帯動静脈濃度はそれぞれ有意の正の相関関係が認められた。
- ・ 産褥期での nicardipine 点滴の平均投与量は  $0.54 (0.26 \pm 0.38)$  mg/kg/day でその際の MPp 濃度は  $30.07 (50.89 \pm 48.43)$  ng/mL、乳汁 (BrM) 中の濃度は  $4.68 (6.89 \pm 8.28)$  ng/mL であり、相関関係を認めた。
- ・ nicardipine クリアランスは分娩時  $579.2 (678.1 \pm 286.6)$  ml/h/kg, 産褥期は  $625.8 (756.4 \pm 559.8)$  ml/h/kg で、有意な変化は認められなかった。

### ④ 母乳移行性について

- ・ BrM/MVp 比は  $0.11 (0.15 \pm 0.08)$ , RID は  $0.045 (0.08 \pm 0.11)$  % であった。

## 【考察】

妊娠中の高血圧では、収縮期血圧が 170~180mmHg 以上になることは脳血管障害きたすリスクがあるためにそれ以下にコントロールする必要がある。降圧剤として母体および胎児、新生児に影響が少ない内服薬はいろいろと種類があるが、重症な症例に対しては nicardipine の持続点滴による投与方法が調節性がよいとされている。今回の我々の研究の結果でも母体投与量と母体血漿濃度に有意な正の相関関係を認めた。

文献的に妊産婦への nicardipine を投与した場合、投与した 98% は血漿蛋白と結合してしまい残

りの2%が受動拡散によって胎盤から胎児に移行することが知られている。今回の研究では新生児21症例にはいずれも影響は無かった。他の報告でも、慢性高血圧・妊娠高血圧症の母体50症例に対して nicardipine を使用したが、胎児の心拍数や臍帯動脈血流速度の異常を認めず、周産期死亡も認めなかったとされ、我々の結果と同様であった。

我々の研究では、0.14~1.33mg/kg/day のニカルジピンの静脈内注入した場合 UvP/MPd と UaP/MPd の比率はそれぞれ0.08 ~0.25 (中央値0.12) の範囲及び0.07~0.30 (中央値0.09) で、UaP/UvP が0.60~2.47 (中央値1.02) の結果から考えると、胎盤における nicardipine クリアランスの可能性を排除することができることを示唆している。文献ではニカルジピンは、主にシトクロム P 450 3A (CYP3A) で代謝され、妊娠中はアップレギュレートであることが知られているが、今回の研究では明確な差は分娩時のクリアランス (250.4~1215.2、中央値 579.2ml/kg/h) 及び産後 (226.9~2586.3、中央値 625.8ml/kg/h) の間で認めらず、出生前および出生後のクリアランス値は、健康な男性被験者 (319~920ml/kg/h) におけるクリアランス値の範囲と重なっていることから、妊娠中に CYP3A のアップレギュレーションは nicardipine の薬物動態に強い影響を及ぼさないと考えられた。

母乳への nicardipine 移行に関して、産後の母体血漿濃度が 7.92~194.80ng/ml の範囲に対して母乳中濃度が 2.26~37.66ng/ml の濃度であり、有意に相関していたことがわかった。RID 中央値は 0.045%であり、一般に乳幼児に安全とみなされる 10%未満を下回る結果であると考えられた。

以上の結果から、妊産婦および褥婦への nicardipine 点滴の使用方法は母体血圧のコントロールが行いやすく、また母児への悪影響も認められず、さらに胎児および新生児への移行性が低いことから、安全に使用できると薬剤と考えられた。